

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

24.01.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 1月25日

出願番号

Application Number:

特願2002-016794

[ST.10/C]:

[JP2002-016794]

出願人

Applicant(s):

久光製薬株式会社

REC'D 21 MAR 2003

WIPO

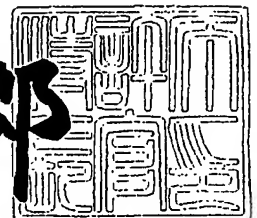
PCT

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

2003年 3月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3012552

【書類名】 特許願

【整理番号】 2069HM

【提出日】 平成14年 1月25日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61F 13/00
A61F 15/00

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 安河内 崇

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 山口 登志郎

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 立石 哲郎

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 肥後 成人

【特許出願人】

【識別番号】 000160522

【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

【氏名又は名称】 久光製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100102842

【弁理士】

【氏名又は名称】 葛和 清司

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 058997

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 粘着剤およびこれを用いてなる貼付製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アクリル系またはメタクリル系モノマー単位の 1 種または 2 種以上を含み、該モノマー単位の少なくとも 1 種が水酸基を有するポリマーであって、含ホウ素化合物によって架橋されている前記ポリマーを含有する粘着剤。

【請求項 2】 含ホウ素化合物が、ホウ酸またはホウ酸誘導体である、請求項 1 に記載の粘着剤。

【請求項 3】 実質的に水を含まない、請求項 1 または 2 に記載の粘着剤。

【請求項 4】 ポリマーと相溶する液状成分を含む、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の粘着剤。

【請求項 5】 請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の粘着剤を含む貼付製剤。

【請求項 6】 粘着剤が、薬物を含む、請求項 5 に記載の貼付製剤。

【請求項 7】 実質的に水を含まない、請求項 5 または 6 に記載の貼付製剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明が属する技術分野】

本発明は皮膚面に貼付して、皮膚を通して薬物を生体内へ連続的に投与するための粘着剤およびこれを用いてなる貼付製剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

貼付剤を構成する粘着剤層は、通常、薬物を含むポリマーを主成分とする混合物からなるが、この混合物の粘着性や凝集性を向上させる手段として製剤化の過程で適当な架橋剤を加えて架橋ポリマーを形成し、粘着層をゲル化させる手法が各種行われてきた。こういった粘着剤としては、あらかじめ架橋させたポリマーに薬物等を混合する手法によって得られるものもあるが、粘着層中に十分量の薬物を含有させることや、成形上の問題から、製剤化の過程で、薬物を含む、ポリマーを主成分とする混合物中に適当な架橋剤を加えてゲル化させる方法が広く採

られている。

【0003】

貼付製剤に用いられる薬物の多くは親油性であるため、粘着層を構成するポリマーには実質的に水を含まない親油性のアクリル系ポリマー等が各種用いられている。こういった非水系の貼付製剤においては、とくに近年、薬物の透過性を向上させるための成分として適当な液状物質がしばしば含有されるが、そのために粘着層の粘着性、凝集性がさらに低下するのでポリマーの架橋はより重要な課題となる。

【0004】

ポリマーの架橋は一般にポリマー中の架橋官能基と適当な架橋剤との反応によって行われる。代表的な架橋官能基にはカルボキシル基、アミノ基、水酸基等がある。このうち、水酸基によるものはカルボキシル基、アミノ基によるものと比べ、反応性が低いことから、残留する官能基による発赤、浮腫等の皮膚刺激は一般に少なく、長時間皮膚に貼り付けておく必要のある貼付型製剤への適用に適していると考えられる。

【0005】

水酸基含有ポリマーの架橋剤としては金属キレート、金属アルコラート等の使用が特許第2967788号によって提唱されているが、金属キレート、金属アルコラートは一般に反応性が高いために架橋反応中における薬物の分解、変性の可能性があり、また、残留する架橋剤による皮膚刺激やさらに重篤な症状を引き起こす危険性も有する。

【0006】

一方、水系ゲルの形成において従来より、穏和な条件で反応し、水酸基含有ポリマーと架橋を形成するカルシウム、マグネシウム等の多価金属塩、ホウ酸塩、ケイ酸塩等が利用されてきた。しかしながらこれら無機化合物は一般に有機溶媒へ溶解性が低いなどの調製上の問題から非水系ゲルの調製のためにはこれまで用いられてこなかった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の課題は、従来の問題点を解決し、貼付剤の膏体として十分な粘着性、凝集性を有する、親油性薬物などを含有するのに適した水系、または非水系ポリマーから製造される粘着剤およびそれを用いた貼付製剤を提供することにある。

なお、本明細書において「非水系ポリマー」とはポリマーの溶媒として、有機溶媒、または有機溶媒を主成分とする混合溶媒を用いたポリマーのことを表し、「水系ポリマー」とはポリマーの溶媒として、水、または水を主成分とする混合溶媒を用いたポリマーのことを表す。

【0008】

【課題を解決するための手段】

そこで、本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねる中で、従来よりポリビニルアルコールの水系ゲルの形成に利用される含ホウ素化合物を架橋剤として用いることによって、ポリマー分子内に水酸基を持てば、ポリビニルアルコール以外であっても、水系、非水系にかかわらず十分な粘着性、凝集性を有する粘着剤が得られることを見出し、さらに研究を続けた結果、本発明を完成するに至った。

【0009】

即ち、本発明は、アクリル系またはメタクリル系モノマー単位の1種または2種以上を含み、該モノマー単位の少なくとも1種が水酸基を有するポリマーであって、含ホウ素化合物によって架橋されている前記ポリマーを含有する粘着剤に関する。

また本発明は、含ホウ素化合物が、ホウ酸またはホウ酸誘導体である、前記の粘着剤に関する。

さらに本発明は、実質的に水を含まない、前記の粘着剤に関する。

また本発明は、ポリマーと相溶する液状成分を含む、前記の粘着剤に関する。

さらに本発明は、前記の粘着剤を含む貼付製剤に関する。

また本発明は、粘着剤が、薬物を含む、前記の貼付製剤に関する。

さらに本発明は、実質的に水を含まない、前記の貼付製剤に関する。

なお、本明細書において、「実質的に水を含まない」とは、粘着剤または貼付

製剤の製造において水を使わないか、または製造された粘着剤または貼付製剤が水を含まないことを意味する。

【0010】

本発明における架橋剤としての含ホウ素化合物は、親水性有機溶剤に十分な濃度で溶解するため、実質的に水を含まないポリマーに対しても架橋させることが可能となり、このため十分な粘着力、凝集力をもたらし、例えば、親油性薬物や液状成分などを含む貼付製剤として望ましい物性を実現することができる。

【0011】

【発明の実施形態】

本発明の粘着剤中の組成および形態に関して説明する。

本発明の粘着剤に含まれるポリマーの架橋モノマー単位としては、単位中に少なくとも1つの水酸基を有していれば、とくに限定されない。

【0012】

具体的には、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、アクリル酸3-ヒドロキシプロピル、アクリル酸4-ヒドロキシブチルなどの水酸基を有するアクリル系モノマー単位、メタクリル酸2-ヒドロキシエチル、メタクリル酸3-ヒドロキシプロピル、メタクリル酸4-ヒドロキシブチルなどの水酸基を有するメタクリル系モノマー単位、ビニルアルコール、アリルアルコール、3-ブテン-1-オール、3-ブテン-2-オールなどのモノマー単位等が挙げられる。これらのうち、水酸基を有するアクリル系モノマー単位および水酸基を有するメタクリル系モノマー単位が好ましい。とくにアクリル酸2-ヒドロキシエチルが好ましい。

これらの水酸基含有モノマー単位は単独もしくは2種類以上であることができる。

【0013】

本発明において、水系ポリマーおよび非水系ポリマーのいずれであっても使用できるが、非水系ポリマーを使用する場合、アクリル系ポリマーおよびメタクリル系ポリマーが好適に使用される。

本発明で使用されるアクリル系またはメタクリル系ポリマーはとくに限定されないが具体的には、アクリル酸、メタクリル酸、アクリロニトリル、あるいはア

クリルおよびメタクリル酸のメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシルドデシル、トリデシル等の直鎖アルキルエステルや2-エチルヘキシル等の分岐アルキルエステル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル等の置換アルキル基等の置換アルキルエステルが挙げられる。これらのモノマーは、本発明の粘着剤において前記水酸基含有モノマーに加えて、1種類もしくは2種以上で使用する事ができる。

【0014】

また、粘着剤に含まれるポリマー中、アクリル系モノマーまたはメタクリル系モノマーが主成分であることが好ましく、アクリル系モノマーまたはメタクリル系モノマーがポリマーに対して、30重量%以上、好ましくは50～90重量%、とくに好ましくは70～90重量%含まれる。

【0015】

本発明の粘着剤に含まれるポリマーは、水酸基含有モノマーおよび、アクリル系またはメタクリル系モノマーのほかに、他のモノマーが1種または2種以上含まれていてもよい。このようなモノマーとしては、具体的には酢酸ビニル、N-ビニル-2-ピロリドン、イタコン酸、マレイン酸、アリルアミン、スチレン、反応性ポリマー（マクロモノマー）、プロピオン酸ビニル、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、ビニルピペラジン、ビニルピラジン、ビニルピロールビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルモルホリン、2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルピロリドン、メトキシエチルアクリレート、アクリル酸等が挙げられる。とくに好ましくは2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルピロリドンが挙げられる。

【0016】

上記モノマー成分を含む本発明の貼付製剤の製造に用いられるポリマーは、水酸基が含まれ、少なくとも1種類のアクリルまたはメタクリル系成分が含まれればとくに限定されず、単一のモノマーの重合体または共重合体のいずれでもよいが、とくに共重合体が好ましい。具体的にはアクリル酸2-ヒドロキシエチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、N-ビニル-2-ピロリドン共重合体等が挙げられ

る。

【0017】

本発明の粘着剤の製造に用いられるポリマーの溶媒としては、ポリマーを溶解させ、あるいは均一なエマルジョンを形成されることができれば、水系、有機系を問わないが、60℃～150℃の加熱によって除去でき、非水系ゲルを形成することのできる低沸点有機溶媒、具体的には酢酸エチル、トルエン、THF、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、メタノール、エタノール等が好ましい。

【0018】

本発明の粘着剤に含まれるポリマーの架橋に用いることができる含ホウ素化合物としては、ホウ素が+3価であるホウ酸及びその誘導体が挙げられる。ホウ酸誘導体としては、ホウ酸塩、ホウ酸エステルが挙げられる。ホウ酸塩としては、ホウ素が+3価であれば、縮合数に限定されない、化学的に許容される無機および有機塩が挙げられる。具体的には、四ホウ酸ナトリウム、ホウ酸アンモニウムが挙げられる。ホウ酸エステルとしてはホウ酸メチル、ホウ酸エチル、ホウ酸プロピル、ホウ酸ブチルなどが挙げられる。とくにホウ酸が望ましい。また、これらの化合物は無水物でも水和物でも良いが、無水物がより好ましい。

【0019】

これらの架橋剤としての含ホウ素化合物は、粘着剤、および製剤の物性、皮膚への刺激性を考慮すると、粘着剤層の組成全体の重量に基づいて、0.01～20重量%であることが望ましく、さらに好ましくは0.1～10重量%、とくに好ましくは0.1%～5重量%で配合されることができる。

【0020】

本発明の粘着剤は、ポリマーと相溶する液状成分を含有していてもよく、このような液状成分としては、とくに限定されないが、親油性の液状成分が挙げられ、吸収促進剤、溶解剤、可塑剤などであることができる。

吸収促進剤としては、カプリル酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ラ

ウリン酸メチル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸ジメタノールアミド、ミリスチン酸イソプロピルが挙げられる。

可塑剤としては、スクワラン、クスクレン、シリコンオイル、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル）、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ひまし油、ツバキ油、トール油、らっかせい油）などが挙げられる。

溶解剤としては、ジプロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

また、本発明の粘着剤を貼付剤に用いる場合、粘着剤に基材を含むように一体的に成形してもよく、粘着剤をシート状に形成し、これを粘着層とすることができ、必要に応じて、該粘着層を支持する支持体層および粘着層上に設けられる離白紙層からなることができる。

【0021】

本発明の粘着剤からなる粘着層において使用される薬物としては、経皮的に生体膜を透過しうるものであればとくに限定されない。本発明で使用される薬物としては、全身麻酔剤、睡眠・鎮痛剤、解熱消炎鎮痛剤、ステロイド系抗炎症剤、興奮・覚醒剤、鎮暈剤、精神神経用剤、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自立神経用剤、鎮痙剤、抗パーキンソン病、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、動脈硬化用剤、呼吸促進剤、呼吸促進剤、鎮咳去痰剤、消化性潰瘍治療剤、利胆剤、ホルモン剤、泌尿生殖器及び肛門用剤、寄生性皮膚疾患用剤、皮膚軟化剤、ビタミン剤、無機質製剤、止血剤、血液凝固阻止剤、肝臓疾患用剤、習慣性中毒用剤、痛風治療剤、糖尿病用剤、抗悪性腫瘍剤、放射線医薬品、漢方製剤、抗生物質、化学療法剤、駆虫剤・抗原虫剤、麻薬などが挙げられる。

【0022】

解熱消炎鎮痛剤としては、アセトアミノフェノン、フェナセチン、メフェナム酸、ジクロフェナック、フルフェナム酸、アスピリン、サリチル酸、アミノピリン、アルクロフェナック、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、アンフェナックナトリウム、メピリゾール、インドメタシン

、ペンタゾシン、ピロキシカム等；ステロイド系抗炎症剤としては、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン等が、それぞれ挙げられる。

【0023】

血管拡張剤としては、ジルチアゼム、ペンタエリスリトール、イソソルビド、トラピジル、ニコランジル、ニトログリセリン、プレニラミン、モルシドミン、アミド、トラゾリン等；不整脈用剤としては、プロカインアミド、リドカイン、プロプラノロール、アルプレノロール、アテノロール、ナドロール、メトプロロール、アジマリン、ジソピラミド、メキシチレン等；血圧降下剤としては、エカラジン、インダパミド、クロニジン、ブニトロロール、ラベタロール、カプトプリル、グアナベンズ、メブタメート、ベタニジン等が、それぞれ挙げられる。

【0024】

鎮咳去痰剤としては、カルベタペンタン、クロペラスチン、オキセラジン、クロブチノール、クロフェダノール、ノスカピン、エフェドリン、イソプロテレノール、クロルプレナリン、メトキシフェナミン、プロカテロール、ツロブテロール、クレンブテロール、ケトチフェン等；抗悪性腫瘍剤としては、シクロフォスファミド、フルオロウラシル、デガフル、マイトマイシンC、プロカルバジン、ドキシフルリジン、ラニムスチン等；局所麻酔剤としては、アミノ安息香酸エチル、テトラカイン、プロカイン、ジブカイン、オキシブプロカイン、アンブロキソール、プロピトカイン等が、それぞれ挙げられる。

【0025】

ホルモン剤としては、プロピルチオウラシル、チアマゾール、酢酸メテノロン、エストラジオール、酢酸ノルエチステロン、エストリオール、プロゲステロン等；抗ヒスタミン剤としては、ジフェノンヒドラミン、クロルフェニラミン、プロメタジン、シプロヘプタジン、ジフェニルピラリン等；血液凝固促進剤としては、ワルファリンカリウム、チクロピジン等；鎮痙剤としては、臭化メチルアトロピン、スコポラミン等；全身麻酔剤としては、チオペンタールナトリウム、ペントバルビタールナトリウム等；催眠・鎮痛剤としては、ブロムワレリル尿素、アモバルビタール、フェノバルビタール等；抗癲癇剤としてはフェニトイン等；

興奮剤・覚醒剤としてはメタンフェタミン等が、それぞれ挙げられる。

【0026】

鎮暈剤としては、ジフェニドール、ベタヒスチン等；精神神経用剤としては、クロルプロマジン、チオリダジン、メプロバメート、イミプラミン、クロルジアゼボキシド、ジアゼパム等；骨格筋弛緩剤としては、スキサメトニウム、エペリゾン等；自律神経用剤としては、臭化ネオスチグミン、塩化ベタネコール等；抗パーキンソン剤としてはペルゴリド、アマンタジン等；利尿剤としては、ヒドロフルメチアジド、イソソルビド、フロセミド等；血管収縮剤としてはフェニレフリン等；呼吸促進剤としては、ロベリン、ジモルホラミン、ナロキソン等；消化性潰瘍治療剤としては、臭化グリコピロニウム、プログルミド、セトラキサート、シメチジン、スピゾフロンの等が、それぞれ挙げられる。

【0027】

利胆剤としては、ウルソデスオキシコール酸、オサルミド等；泌尿生殖器及び肛門用剤としては、ヘキサミン、スパルティン、ジノプロスト、リトドリン等；寄生性皮膚疾患用剤としては、サリチル酸、シクロピロクスオラミン、クロコナゾール等；皮膚軟化剤としては尿素等；ビタミン剤としては、カルシトリオール、チアミン、リン酸リボフラビンナトリウム、ピリドキシン、ニコチン酸アミド、パンテノール、アスコルビン酸等；止血剤としてはエタンシラート等が、それぞれ挙げられる。

【0028】

肝臓疾患用剤としてはチオプロニン等；習慣性中毒用剤としてはシアナミド等；痛風治療剤としては、コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン等；糖尿病用剤としては、トルブタミド、クロルプロパミド、グリミジンナトリウム、グリブゾール、ブホルミン、インスリン等；抗生物質としては、ベンジルペニシリン、プロピシリン、クロキサシリン、アンピシリン、バカンピシリン、カルベニシリン、セファロリジン、セフォキシチン、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、硫酸カナマイシン、サイクロセリン等；化学療法剤としては、イソニアシド、ピラジナミド、エチオナミド等；麻薬としては、モルヒネ、リン酸コデイン、コカイン、フェンタニル、ペチジン等が、それぞれ挙

げられる。

【0029】

なお、これらの薬物は単独で用いても2種類以上併用してもよく、無機塩あるいは有機塩のいずれの形態の薬物も当然含まれる。また、薬物は貼付製剤の十分な透過量および発赤等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.1～30重量%の量で配合されることができる。

【0030】

本発明の貼付製剤の粘着層には吸収促進剤を含有させてもよく、使用されうる吸収促進剤としては、従来皮膚への吸収促進効果が認められている化合物のいずれでもよく、例えば炭素数6～20の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、またはエーテル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステル、またはエーテル（以上は飽和不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状、分枝状のいずれでもよい）、さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、エイゾン（Azone）、エイゾン誘導体、グリセロール脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類（Span系）、ポリソルベート系（Tween系）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系（HCO系）、糖脂肪酸エステル類等が挙げられる。

【0031】

具体的にはカプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリンサンメチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸エチル、乳酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d-1-カンフル、グリセリルモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエ

チレングリコールモノステアレート、HCO-60、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン（以下、「ピロチオデカン」と略記する）が好ましく、とくにラウリルアルコール、1-メントール、プロピレングリコール、ピロチオデカン、ジプロピレングリコール、ミリスチン酸イソプロピルが好ましい。

【0032】

このような吸収促進剤は貼付製剤としての十分な透過性および発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.01～60重量%であることが望ましく、さらに好ましくは0.1～40重量%、とくに好ましくは0.1%～20重量%の量で配合されることができる。

【0033】

また、必要に応じて、抗酸化剤、防腐剤、紫外線吸収剤、結晶化防止剤を用いることができ、抗酸化剤としてはトコフェロールおよびこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドロゲアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール等が好ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が望ましい。紫外線吸収剤としては紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体などが望ましい。結晶化防止剤としてはポリビニルピロリドン等が望ましい。このような抗酸化剤、防腐剤、紫外線吸収剤、結晶化防止剤は合計で貼付製剤の粘着層の組成全体の重量に基づいて、好ましくは15重量%以下、さらに好ましくは10重量%以下の量で配合されることができる。

【0034】

このような組成を有する粘着層はいずれの方法によっても製造されることができる。例えば、薬物を含む基剤組成を熱融解させ、離型紙または支持体に塗工後、支持体又は離白紙と張り合わせて本剤を得る。また、薬物を含む基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、離白紙または支持体に上に伸展して溶剤を乾燥除去後、支持体あるいは離白紙と張り合わせて本剤を得る。

また、本発明の貼付製剤は粘着剤からなる粘着層が含ホウ素化合物と薬物を含む上記のような組成であれば、その他の構成や各構成成分の素材はいずれの種類のものであってよい。

【0035】

例えば、本発明の貼付製剤は上記粘着層の他、それを支持する支持体層および粘着層上に設けられる離白紙層からなることができる。支持体層は伸縮性または非伸縮性の支持体を用いることができる。例えば、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート、又はそれらの複合素材から選択される。

【0036】

以下、本発明の実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。なお、実施例において、「%」は全て重量%を意味するものとする。

【0037】

【実施例】

実施例 1

【表 1】

Duro-TAK (No. 387-2287)	4.45g	89%
酢酸エチル溶液 (固形分濃度: 50%)		
ミリスチン酸イソプロピル	0.5g(固形分)	10%
ホウ酸 [メタノール溶液(30mg/mL)]	0.05g	1%
全量	5.0g	100%

【0038】

上記組成物中、アクリル系ポリマーであるDuro-TAK (No. 387-2287、ナショナルスターチアンドケミカル社製) およびミリスチン酸イソプロピルを混合して酢酸エチル 2 mLを加えて 1 時間攪拌した後にホウ酸溶液を加えて 5 分間攪拌し、粘着層溶液を調製した。これを厚さ 80 μ m のポリエチレンテレフタレート (PET) フィルムのシリコーン処理面に伸展し、100℃で 15 分間熱架橋させ

、80 μ mの粘着層を得た。さらに支持体として厚さ30 μ mのサンドマット処理PETフィルムをサンドマット処理面が粘着層に接するように積層して本発明のマトリクス製剤を得た。このようにして得られた製剤を65℃で48時間保管した後に粘着力をプローブタックテスターによって測定したところ、102 gFと良好であり、かつ25 ϕ に裁断した試験片を上腕部に貼付し、2時間後剥離したところ、皮膚への粘着剤のこりは認められなかった。この結果から本発明の粘着剤を用いて得られた製剤が適度な粘着と凝集力を有する、貼付剤としての性能を有していることが判る。

【0039】

実施例2

【表2】

Duro-TAK (No. 387-2287)	2.9g(固形分)	58%
エストラジオール	0.2g	4%
酢酸ノルエチステロン	0.35g	7%
ミリスチン酸イソプロピル	0.5g	10%
ポリビニルピロリドン	1.0g	20%
ホウ酸 [メタノール溶液(30mg/mL)]	0.05g	1%
全量	5.0g	100%

【0040】

上記組成物中、エストラジオール、酢酸ノルエチステロン、ミリスチン酸イソプロピル、ポリビニルピロリドンを混合し、エタノールを2mL加えて2時間攪拌後、Duro-TAKおよび酢酸エチル1mLを加えて溶解させ、さらに3時間均一な溶液となるまで攪拌した。これにホウ酸溶液を加えて5分間攪拌し、粘着層溶液を調製した。これを実施例1と同様の方法で伸展し、支持体層を積層して本発明のマトリクス製剤を得た。このようにして得られた製剤を65℃で48時間保管した後に製剤の粘着力をプローブタックテスターによって測定したところ、267 gFと良好であり、かつ25 ϕ に裁断した試験片を上腕部に貼付し、30分後剥離したところ、皮膚への粘着剤のこりは認められなかった。また、本製剤中の薬物濃度は仕込み濃度に対してエストラジオール、酢酸ノルエチステロンに関してそれぞれ実測で100.7%、100.4%となり、架橋反応時における薬物の分解は実質的に認められなかった。さらに本製剤の40℃における安定性を調べたところ

、1ヶ月の経変で、初期濃度に比してエストラジオール、酢酸ノルエチステロンに関してそれぞれ99.8%、100.4%と良好な数値を与えた。

【0041】

比較例1

【表3】

Duro-TAK (No. 387-2287)	4.5g(固形分)	90%
ミリスチン酸イソプロピル	0.5g	10%
全量	5.0g	100%

【0042】

上記組成物を混合して1時間攪拌して粘着層溶液を調製した。これにホウ酸溶液を加えないこと以外は実施例1と同様の操作でマトリクス製剤を得た。このようにして得られた製剤を65℃で48時間保管した後に製剤を25φに裁断した試験片を上腕部に貼付し、2時間後剥離したところ、皮膚への粘着剤のこりが認められた。

【0043】

比較例2

【表4】

Duro-TAK (No. 387-2287)	2.95g(固形分)	59%
エストラジオール	0.2g	4%
酢酸ノルエチステロン	0.35g	7%
ミリスチン酸イソプロピル	0.5g	10%
ポリビニルピロリドン	1.0g	20%
全量	5.0g	100%

【0044】

上記組成物中、エストラジオール、酢酸ノルエチステロン、ミリスチン酸イソプロピル、ポリビニルピロリドンを混合し、エタノールを2mL加えて2時間攪拌後、Duro-TAKおよび酢酸エチル2mLを加えて、さらに3時間攪拌して粘着層溶液を調製した。これにホウ酸溶液を加えないこと以外は実施例2と同様の操作でマトリクス製剤を得た。このようにして得られた製剤を65℃で48時間保管した後に製剤を25φに裁断した試験片を上腕部に貼付し、30分後剥離したとこ

ろ、皮膚への粘着剤のこりが認められた。

【0045】

＜接着力＞

測定方法：各貼付剤を縦横それぞれ1 cmの試験片に裁断した後に理学工業製プローブタックテスター（No.1216S）を用いて以下の条件でタック値を測定した。

プローブ：ペークライト

接着時間：1秒

引き下げ速度：1 mm/sec

圧着加重：200g

【0046】

＜薬物含量試験＞

測定方法：各貼付製剤をφ25の試験片に裁断した後に離型紙をはがして粘着層と支持体の重量の和を測定し、これを50 mL遠沈管に入れて40 mLのアセトニトリル溶液および内部標準物質として10 mLの0.05%ベンゾフェノンアセトニトリル溶液を加えて、60分間超音波抽出した。抽出液の0.1 mLをとってメンブレンフィルタで濾過した後に0.9 mLのアセトニトリルで希釈して高速液体クロマトグラフ装置を用い、エストラジオール、酢酸ノルエチステロン、および内部標準物質の面積比により各製剤中の薬物含量を算出した。薬物抽出後の製剤を取り出し、支持体より粘着層を除去して乾燥し、支持体の重量を測定し、粘着層の重量を測定して、この重量および各薬物の含量より薬物濃度を計算した。

【0047】

【発明の効果】

本発明の粘着剤を用いた貼付製剤は、親油性薬物などを含有するのに適した水系および非水系ポリマーからなる粘着剤を含み、十分な粘着性、凝集性を有する有用な貼付製剤である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 貼付剤の膏体として十分な粘着性、凝集性を有する、親油性薬物などを含有するのに適した水系および非水系ポリマーからなる粘着剤およびそれを用いた貼付製剤を提供する。

【解決手段】 アクリル系またはメタクリル系モノマー単位の1種または2種以上を含み、該モノマー単位の少なくとも1種が水酸基を有するポリマーであって、含ホウ素化合物によって架橋されているポリマーを含有する粘着剤およびそれを含む貼付製剤に関する。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000160522]

1. 変更年月日	1990年 9月13日
[変更理由]	新規登録
住 所	佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
氏 名	久光製薬株式会社